

MIRIAM ELIZABETH MENDES ANGELUCCI

ESTUDO COMPARATIVO DE SOLUÇÕES DE CLORIDRATO DE  
PRILOCAÍNA A 2% COM ADRENALINA A 1:200.000,  
SOBRE A VARIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA  
PULSAÇÃO. ESTUDO LABORATORIAL E CLÍNICO

Tese apresentada à Faculdade de Odon-  
tologia de Piracicaba da Universida-  
de Estadual de Campinas, para obten-  
ção do grau de MESTRE EM ODONTOLOGIA  
(Bases Farmacológicas para a Terapêu-  
tica Medicamentosa).

PIRACICABA

- 1981 -

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

A minha mãe NEUSA,

... Aos meus avós JOSÉ e ESPERANÇA,

... Ao meu irmão RODOLFO,

... pelo carinho, apoio, compreensão  
e esforços desmedidos no decor-  
rer desta longa caminhada.

## A G R A D E C I M E N T O S

Ao Professor Doutor ANTONIO CARLOS NEDER,  
Orientador deste trabalho, pelo empenho e maneira com que conduziu esta pesquisa, sem os quais não seria possível sua realização.

Ao Professor Doutor JOSÉ RANALI,  
pelo auxílio na execução deste trabalho.

Ao Professor Doutor PLÍNIO ALVES DE MORAES, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, pela oportunidade que me proporcionou.

A UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ e ao PLANO INSTITUCIONAL DE CAPACITAÇÃO DOCENTE (PICD), pela oportunidade da realização do Curso de Pós-Graduação.

Ao Professor Doutor FLORIANO PEIXOTO GOMES DE SÁ FILHO, Professor Adjunto da disciplina de Farmacologia Odontolôgica, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Paraná, pela amizade e grande incentivo durante o Curso.

Ao Professor Doutor ALMICAR S. CRESPO FILHO, Professor Adjunto da disciplina de Terapêutica Aplicada, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Paraná, pela abertura de horizontes para a iniciação científica.

Aos Professores do Curso de Mestrado em Odontologia - Bases Farmacológicas para a Terapêutica Medicamentosa e em especial aos da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pelos ensinamentos recebidos.

Ao Professor Doutor JAIME APARECIDO CURY, Assistente Doutor

da área de Bioquímica, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, e à C. D. ALTAIR CURY pela grande amizade e colaboração no de correr do Curso.

Ao Professor Doutor ALCIDES GUIMARÃES, Assistente Doutor da área de Fisiologia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelo apoio e amizade no desenvolvimento do Curso.

A Comunidade Evangélica de Curitiba, na pessoa do Reverendo JOSÉ FERREIRA FILHO, pela solidariedade humana e cris tã.

A Biomédica MARIA MERCEDES FERNANDEZ SAMPEREZ, pela amizade verdadeira, dedicação e renúncia pessoal, sempre presen tes.

Ao C.D. CARLOS ROBERTO ROLDI, pela grande amizade e espírito de companheirismo, demonstrados durante todo o Curso.

A todos os amigos do Curso de Mestrado em Odontologia - Bases Farmacológicas para a Terapêutica Medicamentosa, que tornaram mais agradável essa jornada.

A família RICARDO MENDES, pelo apoio e amizade.

A família LADISLAU MODKOVISKI, pela amizade e incentivo.

Ao Senhor MÁRIO TRAVASSO e Senhora HILDA OSTY, pelo carinho e amizade.

Ao Senhor JUAN ERNESTO DELGADO DURÁN, pela dedicação constante e grande amizade.

A Senhorita CLEMENTINA DÓRIA, pela amizade e apoio dispensados no desenvolvimento do Curso.

A Senhora SONIA MARIA A. SIMIONATO VICTÓRIA FÁVERO, pela compreensão, amizade e pelo trabalho datilográfico deste trabalho.

Ao Voluntário, pela colaboração e abnegação para a realização deste trabalho.

Aos Técnicos de Laboratório, ULYSSES DE OLIVEIRA MARTINS e MOYSÉS JOSÉ MARIA DA SILVA, pela eficiente colaboração.

Ao Senhor SEBASTIÃO RODRIGUES DE BARROS, pelos serviços de impressão.

# Í N D I C E

	P.
INTRODUÇÃO .....	1
PROPOSIÇÃO .....	8
MATERIAL E MÉTODOS	
I - Etapa Laboratorial	
1- Animais Utilizados .....	9
2- Preparo Experimental dos Animais	
2.1- Anestesia .....	9
2.2- Traqueostomia .....	10
2.3- Cateterização da veia cefálica para injeção de drogas .....	10
2.4- Preparação para registro da pressão arterial ..	10
2.5- Registro da frequência respiratória .....	11
2.6- Sacrifício dos animais .....	11
3- Drogas e Doses Utilizadas .....	11
4- Grupos Experimentais .....	12
5- Injeções das Soluções Anestésicas Locais .....	13
II- Etapa Clínica	
1- Material .....	13
2- Métodos .....	14
3- Grupos Experimentais .....	14

	p.
RESULTADOS .....	16
DISCUSSÃO .....	24
CONCLUSÕES .....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32



## INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são, em sua maioria, ésteres amino terciários de ácidos aromáticos, utilizados geralmente sob a forma de sais, principalmente cloridratos. Enquanto os anestésicos locais são bases fracas, suas soluções, sob a forma de sais, são bastante ácidas, isto para aumentar a sua estabilidade (GOODMAN & GILMAN, 1973).

Todos os anestésicos locais, usados atualmente, contêm um átomo de nitrogênio terciário ou secundário; portanto, existindo tanto como amina terciária ou secundária, desprovida de carga elétrica, ou sob a forma de um cátion amônio eletricamente positivo, isto dependendo da constante dissociação do composto e do pH da solução. Para que ocorra a anestesia local parece ser necessário a neutralização do sal ácido e a liberação da base livre.

GAMA (1976), estudando soluções anestésicas parciais com pH elevado em regiões inflamadas, chegou à conclusão que a lidocaína em solução com pH 7,4 revelou-se mais ativa que a solução com pH 4,7, atuando de maneira eficiente em regiões inflamadas (abscesso de dorso de cobaio).

JONG & WAGMAN, em 1963, afirmam que nas áreas in

flamadas, onde o pH está abaixo do normal, os anestésicos locais têm menor atividade, pois estariam muito ionizados, oferecendo pequena quantidade de base livre não ionizada e, portanto, sua atividade anestésica diminuída, compreendendo-se, dessa forma, que a alcalinização da solução de procaína até pH 7,0, torná-la-ia mais eficaz. Porém, como a solução alcalinizada de procaína é instável, torna-se muito difícil sua utilização na prática médico-odontológica de rotina.

Ainda é interessante notar que grande parte da bibliografia não focaliza objetivamente o problema do efeito do anestésico local em áreas inflamadas. Assim, os trabalhos de STRAUB (1956), CAMPBELL & ADRIANI (1958), NATHAN & SEARS (1961), SKOU (1961), COHEN e cols. (1968), METCALFE & BURGEN (1968), KOMISSAROV e cols. (1970), EHRENPREIS & ROSEN (1970), REEVE (1970), LOKHANDWALA e cols. (1971), ADAMS e cols. (1973), BELYAEV (1973), CAMU (1973), CATCHLOVE (1973), DERASARI & PATEL (1973), FLEISCH & TITUS (1973), GUERRERO e cols. (1973), KEMP & BERKE (1973), POGATSA e cols. (1973), ENGLESSON & GREVSTEN (1974), LUND e cols. (1974), RABINOVITCH & DeSTEFANO (1975), que abordam diferentes aspectos da anestesia local, não apresentam dados decisivos que sirvam para estabelecer correlações entre a efetiva potência dos anestésicos locais empregados em áreas inflamadas e o seu pH.

Para a anestesia odontológica, devido às proprie

dades dos anestésicos locais e de sua concentração, o teor de vasoconstritor apresenta grandes variações. Essas variações vão desde 1:200.000 até 1:50.000, dependendo das qualidades desejáveis da solução anestésica. A lidocaína requer menor quantidade de vasoconstritor do que a procaína, enquanto que a mepivocaína e a propitocaína requerem menor quantidade de agentes vasoconstritores do que a lidocaína.

A concentração de vasoconstritor utilizada em a nestesia cirúrgica e em outras especialidades, é menor do que a usada em odontologia, normalmente não excedendo a uma concentração de 1:100.000. Quando se injeta volumes grandes de soluções anestésicas contendo vasoconstritor, deve-se levar sempre em consideração a dose máxima de ambos os agentes. Deve-se também levar em conta que altas concentrações de vasoconstritor podem provocar citotoxicidade, devido à falta de irrigação do local no tecido onde foi injetada a solução. Esse fato é comum em odontologia, quando se utiliza o vasoconstritor como substância hemostática.

Outro fator importante a ser considerado é a ação do vasoconstritor com relação a seus efeitos sistêmicos, principalmente no tocante à pressão arterial, isso quando se lança mão de doses elevadas. Poderá ocorrer um aumento da pressão arterial e uma conseqüente lipotímia e, dependendo do estado geral do paciente, o aparecimento de uma síncope cardio-respira

tória.

A substância vasoconstritora mais comumente utilizada em soluções anestésicas odontológicas é a adrenalina. Além dela, utiliza-se, também, a noradrenalina, a vasopressina, a neosinefrina e a nornefrina. O aspecto fundamental da adição dessas substâncias vasoconstritoras em uma solução anestésica local é o de diminuir a absorção do anestésico local na região, promovendo, dessa forma, uma potencialização do anestésico com um conseqüente aumento de duração da anestesia.

Os anestésicos locais exercem muitas ações farmacológicas, que dependem do anestésico local que se considere. De uma maneira geral, eles podem trazer excitação e depressão. A cocaína é uma droga predominantemente estimulante central, enquanto que a lidocaína ou a xilocaína, na dose de 300 mg, podem produzir sonolência. Paradas respiratórias, que ocorrem acidentalmente com anestésicos locais, são atribuídas a uma exaustão do centro respiratório, devido a uma estimulação intensa do mesmo. Esse conceito já não é mais aceito. O que se admite é que se trate de uma ação depressora do anestésico local sobre o centro respiratório, sem que ocorra uma estimulação prévia. A administração dos anestésicos locais nas regiões corticais produz convulsões e a administração de anestésico local nas regiões bulbares produz parada respiratória, sem estimulação prévia. O que se conclui é que os anestésicos locais atuam de

maneiras opostas nas regiões superiores corticais e nas regiões bulbares. O que se observa no organismo inteiro é uma resultante desses fatores opostos. Podemos ter um indivíduo em convulsão (estimulação cortical) e ao mesmo tempo ocorrer a morte por parada respiratória (depressão bulbar).

Além dessas ações convulsivantes e depressoras da respiração, quando utilizamos um volume grande de solução, os anestésicos locais podem produzir outros tipos de efeitos. Assim, por exemplo, a lidocaína e a procaína têm ação analgésica, podendo ser utilizadas em anestesia geral, em queimaduras ou em comichões por icterícia. Essas drogas, por via venosa, produzem uma analgesia razoável e em anestesia geral potencializam a ação dos agentes anestésicos gerais.

Com relação aos efeitos sobre o aparelho cardiovascular, vários aspectos devem ser considerados. Com relação à pressão arterial, sabe-se que essas drogas, por via endovenosa, produzem primariamente uma ligeira hipertensão, porém o que predomina é uma depressão, provavelmente devido a um bloqueio ganglionar, além de haver uma depressão dos centros vaso-motores e um relaxamento das fibras vasculares lisas. Com relação ao coração, sugere-se que os anestésicos locais sejam depressores cardíacos. Essa depressão é devido a um aumento do período refratário e a uma diminuição do inotropismo, da condutibilidade e da excitabilidade cardíacas. Esses efeitos fazem com que

alguns tipos de anestésicos locais possam ser utilizados como drogas antiarrítmicas. O exemplo mais importante é a procaína mida (amida da procaína), que é muito utilizada como droga an tiarrítmica de ação nas zonas reflexógenas.

As principais ações dos anestésicos locais no sistema nervoso autônomo são: ação bloqueadora ganglionar e u ma ação atropínica que alguns anestésicos locais possuem.

Muito se tem discutido sobre a toxicidade aguda dos anestésicos locais e os efeitos colaterais indesejáveis de de correntes, uma vez que essas drogas podem ser absorvidas com relativa rapidez. Esses efeitos colaterais podem ir desde a lo quacidade, excitação, ataxia, modificações na pressão sanguií nea, sonolência, e, em alguns casos raros, podendo levar o in divíduo a apresentar convulsões, choque cardiovascular, parada respiratória e, eventualmente, morte. Esses efeitos podem apa recer rapidamente ou gradualmente, sendo que os sintomas primá rios são a loquacidade e a sonolência.

NEDER e cols. (1979), estudando uma nova associação anestésica para uso odontológico, concluíram ser do mais alto interesse biológico o fato de haverem obtido, com soluções de Citanest a 2% com Adrenalina a 1:200.000, os mesmos resultata dos que se obtêm utilizando solução de Xilocaína a 2% com Adrenalina a 1:50.000, Citanest a 3% com Octapressin, e outras solu

ções anestésicas em maiores concentrações tanto na base anestésica como no vasoconstritor, encontradas no comércio e comumente adquiridas pelos Cirurgiões Dentistas. Assim sendo, o bom senso manda indicar Citanest a 2% com Adrenalina a 1:200.000 na clínica infantil, visto que esta solução demonstrou cabalmente poder ser utilizada mesmo em adulto, onde as tâbuas ósseas são mais consistentes e as intervenções mais complicadas e demoradas. Além disso, os resultados obtidos também por NEDER e cols. (1979) demonstraram que o Citanest a 2% com Adrenalina a 1:200.000, com pH 7,4, foi mais ativo do que uma solução anestésica com pH 4,7 em regiões inflamadas.

Devido a isso, reveste-se de bastante importância o estudo dos efeitos colaterais indesejáveis provocados pelas substâncias anestésicas locais, uma vez que ainda atualmente não existe um consenso entre os autores com relação à prevenção e ao tratamento dos pacientes que porventura venham a apresentar um quadro de intoxicação. Porquanto o problema ainda não esteja equacionado em todas as suas nuances, o presente trabalho procura estudar um dos aspectos mais comuns dos efeitos adversos dos anestésicos locais, que é o relacionado com a alteração da pressão arterial após uma anestesia odontológica, além de correlacionar o tempo de latência e o tempo de duração da solução anestésica em pauta com a solução anestésica na forma usual encontrada comercialmente.

## PROPOSIÇÃO

Tendo em vista os trabalhos citados, objetivamos realizar uma pesquisa laboratorial e clínica com duas soluções anestésicas parciais: uma com pH usual e outra com pH 6,0.

Para isso, utilizaremos uma metodologia que nos possibilitará verificar, comparativamente, os efeitos sistêmicos das duas soluções anestésicas, além de compararmos seus tempos de latência e duração, quando administradas infiltrativa ou truncularmente.



## MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho resultou de duas etapas distintas: uma laboratorial e outra clínica.

### I - ETAPA LABORATORIAL

#### 1 - ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados, nas experiências, 10 (dez) cães, de ambos os sexos, de peso variável entre 7 (sete) a 18 (dezoito) quilos e de idade e raça variáveis.

#### 2 - PREPARO EXPERIMENTAL DOS ANIMAIS

##### 2.1 - Anestesia

Todas as experiências foram realizadas em animais anestesiados com pentobarbital sódico, sendo utilizada a dose de 30 mg/kg. A droga foi administrada por via venosa e doses adicionais e variáveis foram administradas aos primeiros sinais de reversão da anestesia, também através da via venosa.

## 2.2 - Traqueostomia

Após a incisão longitudinal e mediana na face ventral do pescoço, foram divulsionados os músculos cervicais anteriores e isolada a traquéia. Após a traqueostomia, introduziu-se uma cânula traqueal. Sempre que necessário, aplicou-se respiração artificial com pressão positiva.

## 2.3 - Cateterização da veia cefálica para injeção de drogas

A veia cefálica foi isolada e cateterizada com tubo de polietileno, utilizando-se o diâmetro do tubo de acordo com o tamanho do animal. Após cada injeção, lavava-se a cânula com solução fisiológica.

## 2.4 - Preparação para registro da pressão arterial

Após a traqueostomia, isolou-se uma das artérias carótidas primitivas, na qual se introduziu uma cânula de François-Frank. Essa cânula foi ligada a um manômetro de mercúrio, tipo Ludwig, que inscrevia em quimógrafo com papel esfumado. A pressão arterial foi registrada em todos os cães utilizados no trabalho. Como anticoagulante, utilizou-se o citrato de sódio em solução a 8%.

### 2.5 - Registro da frequência respiratória

Em cães traqueostomizados, ligou-se a cânula traqueal a um tambor de Marey, inscrevendo-se em quimógrafo com papel esfumado a frequência respiratória.

### 2.6 - Sacrifício dos animais

Após o término das experiências, os animais foram sacrificados com injeção venosa de éter etílico.

## 3 - DROGAS E DOSES UTILIZADAS

3.1 - Citrato de sódio - Laboratório Merck - solução a 8%, utilizada como anticoagulante.

3.2 - Cloreto de sódio - Laboratório Carlo Erba - solução a 8:1000 (solução fisiológica), para lavagem das cânulas venosas.

3.3 - Pentobarbital sódico (Nembutal<sup>R</sup>) - Laboratório Abbot - solução a 30 mg/cm<sup>3</sup>. A dose anestésica foi de 30 mg/kg.

3.4 - Cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina (Citanest<sup>R</sup> a 2% com Adrena-

lina) - Laboratório Astra - solução a 20 mg/cm<sup>3</sup> e 0,009 mg/cm<sup>3</sup>, respectivamente - pH 4,7.

3.5 - Cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com Adrenalina (Citanest<sup>R</sup> a 2% com Adrenalina) - Laboratório Astra - solução a 20 mg/cm<sup>3</sup> e 0,009 mg/cm<sup>3</sup>, respectivamente - pH 6,0.

#### 4 - GRUPOS EXPERIMENTAIS

Nesta etapa laboratorial, os animais foram divi  
didos em 2 (dois) grupos, como se segue:

Grupo 1 - Influência do cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, pH 4,7, sobre a variação da pressão arterial e respiração de cães - este grupo foi constituído de 5 (cinco) cães, nos quais observou-se a variação da pressão arterial e respiração, após administração da droga.

Grupo 2 - Influência do cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, pH 6,0, sobre a variação da pressão arterial e respiração de cães - este grupo foi constituído de 5 (cinco) cães, nos quais observou-se a variação da pres

são arterial e respiração, após a administração da droga.

## 5 - INJEÇÕES DAS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS

Após a anestesia e o preparo completo dos animais para as experiências, as injeções das soluções anestésicas locais foram realizadas, utilizando-se a técnica infiltrativa sub-periosteica, com seringa metálica tipo Carpule e agulhas descartáveis curtas. O volume utilizado das soluções anestésicas locais para todos os grupos experimentais, foi de 0,5 ml/kg.

## II- ETAPA CLÍNICA

### 1 - MATERIAL

Foram utilizados 50 (cinquenta) pacientes adultos da Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, de ambos os sexos, com idades variáveis entre 16 (dezesseis) a 41 (quarenta e um) anos, e de raças étnicas variáveis.

## 2 - MÉTODOS

Os pacientes foram selecionados ao acaso e tiveram sua pressão arterial e sua pulsação registradas em duas etapas distintas, a saber: em uma primeira etapa registrou-se a pressão arterial e a pulsação previamente à realização da anestesia e em uma segunda etapa, repetiu-se os registros da pressão arterial e da pulsação, após verificação da efetividade da anestesia.

Concomitantemente à determinação da pressão arterial pré e pós-anestesia, estabeleceu-se a medida do tempo de latência e duração das anestésias nos pacientes estudados.

## 3 - GRUPOS EXPERIMENTAIS

Grupo 1 - Influência do cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, pH 4,7, sobre a pressão arterial e a pulsação de pacientes - este grupo foi constituído de 25 (vinte e cinco) pacientes, que receberam, através da técnica infiltrativa sub-periosteica na maxila, 2 ml da solução anestésica local acima.

Grupo 2 - Influência do cloridrato de alfa-n-propilamino

propio-o-toluidida com adrenalina, pH 6,0, sobre a pressão arterial e a pulsação de pacientes - este grupo foi constituído de 25 (vinte e cinco) pacientes, que receberam, através da técnica in filtrativa sub-perióstica na maxila, 2 ml da so lução anestésica local acima.

Deve-se salientar que nos dois grupos experimen tais acima, todos os pacientes utilizados não eram portadores de distúrbios cardiovasculares e de doenças metabólicas. Essa seleção foi realizada através do inventário de saúde, que roti neiramente é realizado na Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas.

Para a tomada da pressão arterial foram utiliza dos um esfigmomanômetro e um estetoscópio, modelos simples, da marca B-D, enquanto que a pulsação foi medida pela palpação dos dedos indicador e médio na região lateral anterior e superior do pescoço para a localização da artéria carótida primitiva. Feito isso, contou-se o número de pulsações durante 60 (sessenta) segundos, obtendo-se, dessa forma, a pulsação do paciente.

Na realização das técnicas infiltrativas sub-pe riósticas, foram utilizadas seringas metálicas tipo Carpule e agulhas descartáveis da marca Terumo, 30 G-short.

## RESULTADOS

### I - ETAPA LABORATORIAL

Com relação aos resultados obtidos sobre a variação da respiração dos animais nos dois grupos experimentais, não se observou diferenças significativas, nem com a frequência respiratória e nem com a amplitude respiratória.

A variação da pressão arterial dos cães que receberam injeções infiltrativas sub-periósticas de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina e com pH 4,7, pode ser vista na tabela 1. O resultado da variação da pressão arterial desse grupo, traduziu-se no aparecimento de uma discreta hipertensão, de acordo com os valores médios.

O grupo 2, desta etapa, cujos resultados são observados na tabela 2, representa os animais que receberam injeções infiltrativas sub-periósticas de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina e com pH 6,0. Neste grupo, nota-se que, de acordo com os valores médios, não houve diferenças significantes na pressão arterial dos animais.



## II - ETAPA CLÍNICA

Os resultados obtidos com relação às variações das pressões arteriais mínima e máxima (mmHg) e da pulsação dos pacientes do grupo 1, estão contidos nas tabelas 3 e 4, mostrando que após as injeções infiltrativas sub-periósticas de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina e com pH 4,7, os pacientes não apresentaram variações significativas, tanto em relação as suas pressões arteriais como em relação as suas pulsações.

As injeções infiltrativas sub-periósticas de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina e com pH 6,0, nos pacientes do grupo 2, não apresentaram resultados significativos com relação às variações das pressões arteriais mínima e máxima (mmHg) e da pulsação. Esses resultados podem ser observados nos dados contidos nas tabelas 5 e 6.

As observações comparativas do tempo de latência e de duração do efeito anestésico das duas soluções em estudo, mostraram que a solução anestésica de pH 6,0 apresenta um tempo de latência e de duração ligeiramente maior do que os apresentados por uma solução anestésica de pH 4,7.

TABELA 1

GRUPO 1 - Variação da pressão arterial de cães, após a injeção infiltrativa sub-periosteica de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com a adrenalina, na dose de  $30 \text{ mg/cm}^3$  e  $0,03 \text{ u.i./cm}^3$ , respectivamente, com pH 4,7.

ANIMAIS	PRESSÃO ARTERIAL ANTES DA INJEÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL APÓS A INJEÇÃO	DIFERENÇA ENTRE AS P.A. REGISTRADAS	DIFERENÇA EM % DAS P.A. REGISTRADAS
1	103	102	-1	0,97
2	95	93	-2	1,05
3	107	106	-1	0,93
4	82	80	-2	2,43
5	110	107	-3	2,72
MÉDIAS	99,4	97,6	-1,8	1,62

TABELA 2

GRUPO 2 - Variação da pressão arterial de cães, após a injeção infiltrativa sub-periôstica de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com a adrenalina, na dose de  $20 \text{ mg/cm}^3$  e  $0,009 \text{ mg/cm}^3$ , respectivamente, com pH 6,0.

ANIMAIS	PRESSÃO ARTERIAL ANTES DA INJEÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL APÓS A INJEÇÃO	DIFERENÇA ENTRE AS P.A. REGISTRADAS	DIFERENÇA EM % DAS P.A. REGISTRADAS
1	97	98	1	1,03
2	85	85	0	0
3	83	83	0	0
4	115	115	0	0
5	93	94	-1	1,07
MÉDIAS	94,6	95	0	2,10

TABELA 3

GRUPO 1 - Variação das pressões arteriais mínima e máxima (em mmHg) de pacientes, após a injeção infiltrativa sub-perióstica na maxila, de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, na dose de 30 mg/cm<sup>3</sup> e 0,03 u.i./cm<sup>3</sup>, respectivamente, com pH 4,7.

PACIENTES	PRESSÃO ARTERIAL ANTES DA INJEÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL APÓS A INJEÇÃO	DIFERENÇA ENTRE AS P.A. REGISTRADAS	%
1	80/130	85/130	05/0	6,25/0
2	70/120	70/120	0/0	0/0
3	75/130	80/135	5/5	6,6/3,8
4	85/120	85/125	0/5	0/4,1
5	60/120	60/130	0/10	0/8,3
6	65/120	70/130	5/10	7,6/8,3
7	80/110	80/110	0/0	0/0
8	80/130	75/130	-5/0	-6,2/0
9	70/110	80/120	10/10	14,2/9
10	70/120	80/130	10/10	14,2/8,3
11	90/130	90/135	0/5	0/3,8
12	90/140	95/140	5/0	5,5/0
13	65/130	70/130	5/0	7,6/0
14	85/120	90/130	5/10	5,8/8,3
15	85/140	85/140	0/0	0/0
16	80/130	80/130	0/0	0/0
17	70/130	70/135	0/5	0/3,8
18	60/110	65/110	5/0	8,3/0
19	60/100	60/100	0/0	0/0
20	70/120	70/120	0/0	0/0
21	70/110	70/115	0/5	0/4,5
22	90/120	90/120	0/0	0/0
23	80/110	85/110	5/0	6,25/0
24	60/110	60/110	0/0	0/0
25	80/120	80/120	0/0	0/0
MÉDIAS	74/121	77/124	3,0/3,0	3,05/2,4

TABELA 4

GRUPO 1 - Variação da pulsação de pacientes, após a injeção infiltrativa sub-periosteica na maxila, de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, na dose de  $30 \text{ mg/cm}^3$  e  $0,03 \text{ u.i./cm}^3$ , respectivamente, com pH 4,7.

PACIENTES	PULSAÇÃO ANTES DA INJEÇÃO	PULSAÇÃO APÓS A INJEÇÃO	DIFERENÇA ENTRE AS PULSAÇÕES REGISTRADAS	%
1	62	62	0	0
2	70	70	0	0
3	74	76	2	2,7
4	82	82	0	0
5	66	66	0	0
6	70	74	4	5,7
7	80	80	0	0
8	76	80	4	5,2
9	78	84	6	7,6
10	84	86	2	2,3
11	90	90	0	0
12	88	88	0	0
13	68	68	0	0
14	78	80	2	2,5
15	82	82	0	0
16	72	72	0	0
17	70	70	0	0
18	68	76	8	11,7
19	58	58	0	0
20	64	64	0	0
21	76	78	2	2,6
22	88	88	0	0
23	72	76	4	5,5
24	76	76	0	0
25	74	74	0	0
MÉDIAS	74,6	76,0	1,3	1,8

TABELA 5

GRUPO 2 - Variação das pressões arteriais mínima e máxima (em mmHg) de pacientes, após a injeção infiltrativa sub-periosteica na maxila, de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propiolo-toluidida com adrenalina, na dose de  $20 \text{ mg/cm}^3$  e  $0,09 \text{ mg/cm}^3$  respectivamente, com pH 6,0.

PACIENTES	PRESSÃO ARTERIAL ANTES DA INJEÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL APÓS A INJEÇÃO	DIFERENÇA ENTRE AS P.A. REGISTRADAS	%
1	80/120	70/120	10/0	12,5/0
2	60/110	60/110	0/0	0/0
3	80/110	80/120	0/10	0/9
4	90/120	90/120	0/0	0/0
5	70/110	80/120	10/10	14,2/9
6	70/120	70/130	0/10	0/8,3
7	60/100	60/100	0/0	0/0
8	60/110	70/120	10/10	16,6/9
9	70/130	70/130	0/0	0/0
10	80/130	90/130	10/0	12,5/0
11	80/130	80/130	0/0	0/0
12	85/120	90/120	05/0	5,8/0
13	65/130	70/130	5/0	7,6/0
14	90/130	90/140	0/10	0/7,6
15	80/120	90/120	10/0	12,5/0
16	70/120	70/120	0/0	0/0
17	70/110	70/120	0/10	0/9
18	80/130	80/130	0/0	0/0
19	80/110	80/120	0/10	0/9
20	65/120	70/120	5/0	7,6/0
21	60/120	60/120	0/0	0/0
22	80/120	80/130	0/10	0/8,3
23	60/130	60/130	0/0	0/0
24	70/120	70/120	0/0	0/0
25	80/130	80/130	0/0	0/0
MÉDIAS	73,4/120	75,2/125,2	2,6/5,2	3,5/2,7

TABELA 6

GRUPO 2 - Variação da pulsação de pacientes, após a injeção infiltrativa sub-periosteica na maxila, de uma solução de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, na dose de  $20 \text{ mg/cm}^3$  e  $0,009 \text{ mg/cm}^3$ , respectivamente, com pH 6,0.

PACIENTES	PULSAÇÃO ANTES DA INJEÇÃO	PULSAÇÃO APÓS A INJEÇÃO	DIFERENÇA ENTRE AS PULSAÇÕES REGISTRADAS	%
1	80	82	2	2,5
2	66	66	0	0
3	78	78	0	0
4	72	72	0	0
5	94	96	2	2,1
6	88	88	0	0
7	64	64	0	0
8	70	74	4	5,7
9	82	82	0	0
10	80	82	2	2,5
11	92	92	0	0
12	68	68	0	0
13	60	60	0	0
14	74	78	4	5,4
15	90	90	0	0
16	80	80	0	0
17	66	72	6	9
18	78	78	0	0
19	68	70	2	2,9
20	70	74	4	5,7
21	82	82	0	0
22	76	78	2	2,6
23	62	64	2	3,2
24	76	76	0	0
25	74	74	0	0
MÉDIAS	75,6	76,8	1,2	1,6

## DISCUSSÃO

Ainda hoje é muito discutível as complicações sistêmicas decorrentes da utilização das soluções anestésicas parciais, principalmente as ações sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema cardiovascular, provocadas tanto pelo sal a nestésico como pelas drogas vasoconstritoras associadas a essas soluções.

Com relação aos efeitos colaterais sistêmicos das drogas vasoconstritoras, BENNETT cita que a toxicidade dessas drogas aparece quando um alto nível sanguíneo é atingido, apa recendo, então, as reações características e que no caso espe cífico dos anestésicos locais, esse nível sanguíneo é variável e dependente de vários fatores. Cita, ainda, que mesmo em pe quenas concentrações sanguíneas, as drogas vasoconstritoras po dem provocar algumas reações sistêmicas, principalmente naque les pacientes onde há sinais de apreensão e temor ao tratamen to odontológico.

Os sintomas mais comuns, devido à ação sistêmica das drogas vasoconstritoras, são as palpitações, as taquicar dias, as hipertensões e dores de cabeça. Outro aspecto impor tante, que facilita essas manifestações sistêmicas, é a absor



ção demasiadamente rápida da solução anestésica como um todo. Comumente essa absorção rápida é resultante de uma injeção da solução anestésica feita apressadamente. Neste particular, é importante citar um dado da American Dental Association: "Se o dentista injetar acidentalmente uma ampola de procaína por via venosa, em um tempo de cinco segundos, a velocidade de absorção supera em quinze vezes o máximo considerado como seguro e a droga se torna aproximadamente duzentas vezes mais tóxica".

Dentre as possíveis complicações sistêmicas que ocorrem após uma injeção de solução anestésica local, o presente trabalho estudou, clinica e laboratorialmente, a variação da pressão arterial e da pulsação após a utilização de uma solução anestésica parcial contendo cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH usual e pH alcalino (pH 6,0). A metodologia utilizada para essa verificação foi a mesma utilizada por SOUZA FILHO (1980) e os resultados obtidos demonstraram que não há diferenças significativas entre uma solução com pH usual e outra solução com pH alcalino, no que se refere à variação da pressão arterial e da pulsação, tanto nos animais de laboratório como nos pacientes utilizados na etapa clínica desse trabalho.

Com relação à verificação do tempo de latência e de duração do efeito anestésico provocado pelas duas soluções anestésicas em estudo comparativo, notamos que a solução de pH

alcalino conseguiu um tempo de latência e um tempo de duração maiores do que os da solução com pH usual. Este fato é de difícil análise e discussão, uma vez que a literatura referente a essa parte não demonstra um consenso sobre os mecanismos de ação das soluções anestésicas parciais.

Vários trabalhos, feitos com nervos periféricos isolados, demonstraram que os anestésicos locais foram mais eficazes quando em soluções alcalinas. Como nestas soluções alcalinas o grau de ionização é diminuto, SHANES (1958) sugeriu serem as formas não ionizadas responsáveis pela atividade anestésica.

COVINO (1972) focaliza o assunto, dizendo que esses trabalhos provavelmente não levaram em conta que dois fatores são envolvidos na ação anestésica destes compostos: difusão através da bainha do nervo ou epineuro e ligação ao receptor da membrana celular. O citado autor baseou-se nas pesquisas de RITCHIE, RITCHIE e GREENGARD (1965). Estes últimos autores para avaliar a diferença entre a difusão através da bainha do nervo e a ligação aos sítios receptores, fizeram uma série de investigações com preparações de nervos isolados com epineuro intacto ou não. Quando esses nervos isolados possuíam o epineuro intacto, esses autores verificaram que as soluções alcalinas de lidocaína e dibucaína, que continham relativamente maiores quantidades de base não ionizada, eram mais ativas na su

pressão da atividade elétrica destas preparações. Tais observações confirmaram aquelas relatadas anteriormente por outros observadores, TREVAN & BOOCK (1927), EHRENBURG (1948), SKOU (1954), RUD (1961). É interessante notar, entretanto, que quando o experimento foi repetido com preparações do nervo isolado sem epineuro, os resultados foram diferentes. Sob estas condições experimentais, uma solução anestésica menos alcalina, que favorecia a formação de uma quantidade relativamente maior de cations, acarretou aumento da atividade anestésica local.

Com base nessas observações, ainda RITCHIE, RITCHIE e GREENGARD (1965) postularam que tanto a base não carregada eletricamente como a forma catiônica dos anestésicos locais são envolvidas em etapas diferentes no processo de bloqueio da condução nervosa. A base não ionizada é importante para haver a penetração no epineuro, após o que há a ligação da forma catiônica com os sítios receptores, o que, em última análise, causaria depressão dos eventos eletrofisiológicos observados nos nervos periféricos.

RITCHIE & RITCHIE (1968) sugeriram que a porção aromática lipofílica desses agentes é a responsável por suas propriedades anestésicas, e que caberia à porção catiônica da molécula a intensificação dessa atividade.

Ainda na tentativa de determinar o modo de atua

ção dos anestésicos locais, tipo aminas terciárias, NARAHASHI e cols., em 1970, fizeram experiências com dois derivados da lidocaína, verificando a potência bloqueadora desses compostos quando eram aplicados, em diferentes pH, tanto externa como internamente, na membrana de axônio de lula. Concluíram que esses compostos penetram na membrana do nervo na forma não ionizada e bloqueiam o potencial de ação no interior da membrana na forma ionizada.

Nesse mesmo ano, FRAZIER e cols. repetiram essas experiências com análogos quaternários de anestésicos locais, verificando que o bloqueio do potencial de ação no axônio de lula era muito mais eficaz quando aplicados no interior que no exterior do nervo. Muito interessante foi a observação de que esse bloqueio era independente das variações do pH, quer fossem as soluções aplicadas interna ou externamente. Com base nessas observações, os autores concluíram que os anestésicos locais exercem a sua ação bloqueadora no interior da membrana do nervo, quando estão na forma ionizada; porém, quando aplicados externamente, devem atravessar a membrana na forma não ionizada para que exerçam esta ação.

Dessa maneira, pode-se dizer que tempo de latência aumentado, de uma solução anestésica parcial com pH alcalino, ocorre devido a um processo de ionização mais lento, pois a diferença entre o pH do meio e o da solução é pequena. Também

bém de maneira semelhante, pode-se dizer do aumento do tempo de duração do efeito anestésico de uma solução alcalina em com paração a uma solução com pH usual.

## CONCLUSÕES

1. Os animais dos grupos 1 e 2, que receberam, respectivamente, cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH usual, e cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH 6,0, comparativamente não apresentaram variações significativas de suas pressões arteriais, após as injeções infiltrativas.
2. Os pacientes dos grupos 1 e 2, da etapa clínica, que receberam, respectivamente, cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH usual, e cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH 6,0, comparativamente não apresentaram variações significativas de suas pressões arteriais, após as injeções infiltrativas.
3. Os pacientes dos grupos 1 e 2, da etapa clínica, que receberam, respectivamente, cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH usual, e cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com adrenalina, com pH

6,0, comparativamente não apresentaram variações significativas de suas pulsações, após as injeções infiltrativas.

4. Os pacientes do grupo 2, da etapa clínica, que receberam injeções infiltrativas de cloridrato de alfa-n-propilamino propio-o-toluidida com a adrenalina, com pH 6,0, apresentaram um aumento do tempo de latência e do tempo de duração do e feito anestésico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, H.J.; KRONBERG, G.H.; TAKMAN, B.H. Primary local anesthetic testing and acute toxicity of N, N'-disubstituted 2,3-diamino-2',6'-propionoxylidides. J. Pharm. Sci, Washington, 62(10): 1677-9, 1973.
- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION. Remédios dentários oficiais. 27 ed., Rio de Janeiro, 1962.
- BELYAEV, V.I. Comparative study of the effect of novocain, bencaïn, cocaine, and anesthesin on the electrical activity of the nodes of Ranvier of individual frog nerve fibers. Bull. exp. Biol. Med., U.S.S.R., 76: 47-50, 1973.
- BENNETT, C.R. Concious sedation in dental pratice. Saint-Louis, Mosby, 1974.
- \_\_\_\_\_. Local anesthesia and pain control in dental pratice. 5. ed., Saint-Louis, Mosby, 1974.
- CAMPBELL, D. & ADRIANI, J. Absorption of local anesthetics. J. Am. med. Ass., Chicago, 168: 875-7, 1958.



CAMU, F. Effects of local anesthetics on glucose - stimulated insulin secretion from rat pancreas "in vitro". Archs int. Pharmacodyn. Thér., Bruxelles, 204: 368-72, 1973.

CATCHLOVE, R.F.H. Potentiation of two different local anaesthetics by carbon dioxide. Br. J. Anaesth., Manchester, 45: 471-4, 1973.

COHEN, E.N. et alii. The role of pH in the development of tachyphylaxis to local anesthetic agents. Anesthesiology, Lancaster, 29: 994-1001, 1968.

COVINO, B.G. Local anesthesia. New Engl. J. Med., Boston, 286: 975-83, 1972.

DERASARI, H.R. & PATEL, M.N. Screening of some basic amides for local anaesthetic and neuromuscular blocking activity. Indian J. Physiol. Pharmac., Lucknow, 17(1): 55-62, 1973.

EHRENBERG, L. The time-concentration curve of local anesthetics. Acta chem. scand., 2: 63-81, 1948.

EHRENPREIS, S. & ROSEN, G.M. Neuromuscular blocking action of an alkylating local anaesthetic: site of action and effects

- of temperature and calcium ions. Nature, Washington, 250: 576-8, 1970.
- ENGLESSON, S. & GREVSTEN, S. The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents. Acta anaesth. scand., Aarhus, 18(2): 88-103, 1974.
- FLEISCH, J.H. & TITUS, E. Effect of local anesthetics on pharmacologic receptor systems of smooth muscle. J. Pharmac. exp. Ther., Baltimore, 186(1): 44-51, 1973.
- FRAZIER, D.T.; NARAHASHI, T.; YAMADA, M. The site of action and active form of local anesthetics. II. Experiments with quaternary compounds. J. Pharmac. exp. Ther., Baltimore, 171: 45-51, 1970.
- GAMA, M.L.G. A influência do pH das soluções de Lidocaína (Xylocaína<sup>(R)</sup>) na anestesia local de regiões com inflamação. Piracicaba, 1976. [Tese (Doutoramento) F.O.P.]
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 4. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1973.
- GUERRERO, S.; MONTOYA, G.; MOLGÓ, J. Local anesthetics effect

of some benzoate compounds and diethylaminoethanol and their influence on procaine activity. Arzneim-Forsch, Aulendorf, 23: 951-4, 1973.

JONG, R.H. & WAGMAN, I.H. Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local anesthetics. Anesthesiology, Lancaster, 24: 684-727, 1963.

KEMP, A.S. & BERKE, G. Inhibition of lymphocyte-mediated cytolysis by the local anesthetics benzyl and salicyl alcohol. Eur. J. Immunol., 3: 674-7, 1973.

KOMISSAROV, J.V.; MAKAROVA, L.E.; RUDENKO, N.Z. Topical anestheticizing activity and electron-donating properties of molecules in anesthetics. Farmak. Toks., Moskva, 33: 681 - 3, 1970.

LOKHANDWALA, M. et alii. Stereochemical investigations of local anesthetic action. J. Pharm. Sci., Washington, 60(5) : 685-9, 1971.

LUND, P.C.; CWIK, J.C.; GANNON, R.T. Etidocaine (Duranest<sup>(R)</sup>): a clinical and laboratory evaluation. Acta anaesth. scand., Aarhus, 18(3): 176-88, 1974.

- METCALFE, J.C. & BURGEN, A.S.V. Relaxation of anaesthetics in the presence of cyto-membrane. Nature, London, 220: 587-8, 1968.
- NARAHASHI, T.; FRAZIER, D.T.; YAMADA, M. The site of action and active form of local anesthetics. Theory and pH experiments with tertiary compounds. J. Pharmac. exp. Ther., Baltimore, 17(1): 32-43, 1970.
- NATHAN, P.W. & SEARS, T.A. Some factors concerned in differential nerve block by local anaesthetics. J. Physiol., London, 157: 565-80, 1961.
- NEDER, A.C. Farmacoterapia para Cirurgiões Dentistas. 7. ed. São Paulo, Artes Médicas, 1979.
- POGATSA, G.; KALDOR, A.; VISI, E.S. The role of local-anesthetic effect in the inhibition of glycogenolysis in the liver of the rat. Arzneim-Forsch, Aulendorf, 23: 1085-7, 1973.
- RABINOVITCH, M. & DeSTEFANO, M. Cell to substrate adhesion and spreading: inhibition by cationic anesthetics. J. cell. Physiol., 85: 189-94, 1975.

REEVE, L.W. Modern pharmacodynamic concepts of local anesthesia. Dent. Clin. N. Am., Philadelphia, 14: 783-804, 1970.

RITCHIE, J.M. & RITCHIE, B.R. Local anesthetics. Effect of pH on activity. Science, New York, 162(3860): 1394-5, 1968.

\_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; GREENGARD, P. The active structure of local anesthetics. J. Pharmac. exp. Ther., Baltimore, 150: 152-9, 1965.

RUD, J. Local anesthetics. Acta Physiol. Scand., 51 (Suppl. 178): 1-171, 1961.

SKOU, J.C. Local anaesthetics. I. The blocking potencies of some local anaesthetics and of butyl alcohol determined on peripheral nerves. Acta Pharmacol. Toxicol., 10: 281 - 91, 1954.

\_\_\_\_\_. The effect of drugs on cell membranes with special reference to local anaesthetics. J. Pharm. Pharmac., London, 13: 204-17, 1961.

SOUZA FILHO, S. Efeitos dos anestésicos parciais em função da variação da pressão arterial e respiração. Estudo laborato-

rial e clínico. Piracicaba, 1980. [Tese (Mestrado) F.O.P.]

STRAUB, R. Effects of local anesthetics on resting potential of myelinated nerve fibers. Experientia, Basel, 12: 182-7, 1956.

TREVAN, J.W. & BOOCK, E. The relation of hydrogen ion concentration to the action of the local anesthetics. Brit. J. exp. Path., London, 8: 307-15, 1927.